

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
 Direktor: Professor Dr. med. E. W o l l h e i m

Veränderungen der α -Hydroxybutyratdehydrogenase
 und der Lactatdehydrogenase im Serum und in ver-
 schiedenen Organen kobalt- und röntgenganzkörper-
 bestrahlter Ratten.

LANE MEDICAL LIBRARY OF
 STANFORD UNIVERSITY
 300 PASTEUR ROAD
 PALO ALTO, CALIFORNIA

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hugo (Nahm

aus Darmstadt

Würzburg 1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153518_0116

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. E. W o l l h e i m

Veränderungen der α -Hydroxybutyratdehydrogenase
und der Lactatdehydrogenase im Serum und in ver-
schiedenen Organen kobalt- und röntgenganzkörper-
bestrahlter Ratten.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hugo Nahm

aus Darmstadt

Würzburg 1967

Referent : Professor Dr. med. H. Braun

Korreferent : Professor Dr. med. E. Wollheim

Tag der Promotion : 19. 1. 68

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Veränderungen der α -Hydroxybutyrat-
dehydrogenase und der Lactatdehydro-
genase im Serum und in verschiedenen
Organen kobalt- und röntgenganzkörper-
bestrahlter Ratten.

G l i e d e r u n g :

1. Einleitung
2. Chemie
3. Material und Methode
4. Ergebnisse
5. Diskussion
6. Zusammenfassung
7. Literatur

Einleitung

Die Bestimmung von Serumenzymen gewinnt für die klinische Differentialdiagnostik zunehmend an Bedeutung. So wurde in letzter Zeit in steigendem Maße über Enzymuntersuchungen und Enzymveränderungen bei verschiedenen inneren Erkrankungen berichtet. WROBLEWSKI und LA DUE fanden eine erhöhte Glutamat-Oxalat-Transaminase-Aktivität bei Herzinfarkten, auch AMELUNG und HORN stellten Erhöhungen der Transaminasen und der Lactat-Dehydrogenase bei Herzinfarkten fest. BÄR, E. SCHMITT und F. SCHMIDT, die sogenannte Enzymmuster aufstellten, fanden auch bei malignen Tumoren deutliche Aktivitätssteigerungen der von ihnen untersuchten 19 verschiedenen Enzyme. Ebenfalls entsprechende Erhöhungen der Glutamat-Oxalat-Transaminase, der Glutamat-Pyruvat-Transaminase und der Lactat-Dehydrogenase im Serum zeigten die Arbeiten von HORN und AMELUNG, sowie von PIETSCHMANN bei Lebererkrankungen.

Als erster berichtet ROSALKI über die α -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase und Lactat-Dehydrogenase in Organhomogenaten, wo er bei Herzinfarkten und Muskelerkrankungen erhöhte Enzymwerte fand. KONTTINEN, PAGLIARO und Mitarbeiter sowie SCHNEIDER, HEISE, HORNING und LEHMANN stellten fest, daß die Hydroxybutyrat-Dehydrogenase (HBDH) zusammen mit der Lactat-Dehydrogenase (LDH) sich besonders zur Myocardinfarkt- und Leberdiagnostik eignet.

In weiteren Untersuchungen wurde festgestellt, daß Enzymaktivitäten durch Einwirkung ionisierender Strahlen Veränderungen erfahren (MAURER, BRENT, ALBAUM). Auch OSWALD,

GÜNTHER und LORENZ stellten Aktivitätserhöhungen der Lactat-Dehydrogenase (LDH), Glutamat-Oxalat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) im Serum bei Ratten nach Röntgenganzkörperbestrahlung fest. BRAUN, HORNING und HEISE berichteten über Veränderungen der Leucinamino-Peptidase, GOT und GPT in Organhomogenaten bei röntgenganzkörperbestrahlten Mäusen. AMOROSO und Mitarbeiter fanden bei Untersuchungen ebenfalls LDH-Veränderungen nach Röntgenschädigung, jedoch keine Parallelität zwischen der Enzymveränderung eines Organes und seiner Strahlenempfindlichkeit.

Für die vorliegenden Untersuchungen wurden aus der Gruppe der Dehydrogenasen die beiden Enzyme α -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase (HBDH) und Lactat-Dehydrogenase (LDH), verwendet, die in den verschiedenen Organen in ausreichend hoher Konzentration vorhanden sind und dadurch nach Zellschädigungen Enzymveränderungen leicht zu erfassen sein müßten. Da in neuerer Zeit bei der therapeutischen Anwendung von Strahlen eine Radium-Kobalt-Therapie der Röntgenbestrahlung häufig überlegen erscheint, sollte mit den vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen zur Frage Stellung genommen werden, inwieweit nach Röntgen- bzw. Kobaltganzkörperbestrahlung bei Ratten Veränderungen der HBDH und LDH-Enzymaktivität auftreten und ob ein Unterschied im Enzymverhalten nach Röntgen- bzw. Kobaltganzkörperbestrahlung in den verschiedenen Organen Herz, Leber, Milz und im Serum zu erkennen ist, der auf eine stärkere Organschädigung schließen läßt.

C h e m i e

Enzyme sind hochmolekulare Eiweißstoffe, die als Katalysatoren bei allen Stoffwechselvorgängen der lebenden Natur wirken. Sie sind außerdem meist substratspezifisch und greifen nur ein Substrat oder wenige, chemisch nahe miteinander verwandte Substrate an. Wesentlich für die Enzymwirkungen sind außerdem die Coenzyme, die sogenannten "prothetischen Gruppen", die niedermolekulare Verbindungen von Nichteiweißcharakter darstellen und mehr oder weniger fest mit dem Enzym verbunden sind.

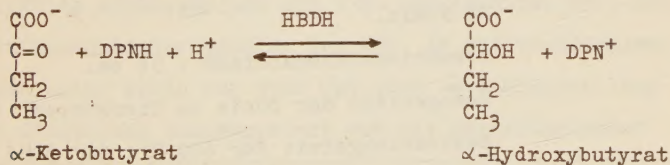
Die beiden untersuchten Enzyme HBDH und LDH sind Dehydrogenasen. Sie gehören zu der Enzymklasse der Oxydoreduktasen und sind für die wasserstoffübertragende Reaktion im Intermediärstoffwechsel verantwortlich.

Die LDH katalysiert folgende Reaktion:



Läuft diese Reaktion unter physiologischen Bedingungen ab, liegt das Gleichgewicht weit auf der Seite von Lactat und DPN^+ .

Die HBDH katalysiert die Reaktion:



Unter physiologischen Bedingungen liegt das Gleichgewicht auf der Seite von α -Hydroxybutyrat und DPN^+ .

In beiden Fällen ist DPNH (= NADH) Coenzym.

Auf Vorschlag der Internationalen Nomenklaturkommission wird neuerdings das Diphosphopyridinnucleotid (DPN^+) als Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD^+) bezeichnet (DIXON).

M a t e r i a l u n d M e t h o d e

Für die Untersuchungen wurden 100 weiße Wistar-Ratten im Gewicht von durchschnittlich etwa 220 g verwendet. Haltung und Ernährung war für alle Tiere gleich. Sie bekamen eine "Rekord-Trockennahrung für Ratten und Mäuse" ⁽¹⁾ und Wasser ad libitum. Für die Ermittlung der Enzymwerte bei den Kontrolltieren und den einzelnen Bestrahlungsserien wurden die Tiere wahllos aus dem Kontingent entnommen. Als Strahlendosis wurden 600 R in Form einer Röntgenganzkörperbestrahlung bzw. Kobaltganzkörperbestrahlung verabreicht. Dabei waren folgende Apparatebedingungen gegeben :

R Ö N T G E N : Röntgentiefentherapiegerät Therapix - C 250 ⁽²⁾

220 kV, 15 mA

1,0 Cu-Filter = 1,65 mm Cu HWS

Dosisleistung im Zentralstrahl (Tierachse)

48 R/Min.

Fokustierachsenabstand : 56 cm.

Homogenität der Dosis im Tierkörper $\pm 5 \%$

Bestrahlungszeit für 600 R : 12' 30''

(1) Märkische Kraftfutterwerke, Berlin-Tempelhof

(2) Firma Koch & Sterzel KG, Essen

K O B A L T : Telekobaltgerät Theratron junior (1)

Quelle 3000 C

Dosisleistung im Zentralstrahl (Tierachse)

52 R/Min.

Fokustierachsenabstand : 90 cm.

Homogenität der Dosis im Tierkörper $\pm 3 \%$

Bestrahlungszeit für 600 R : 11' 32''

Bei Telekobalt war der Aufbaueffekt durch die Unterbringung des Tieres in einem Plexiglaskäfig mit Wanddicke von 4 mm ausgeschaltet. Die Dosismessungen erfolgten mit einem Simplex-Dosimeter der PTW Freiburg mit einer 1 R Schlauchkammer im Wasserphantom. Sie wurden kontrolliert mit einem Siemens Universaldosimeter.

Zur Bestimmung der Normalwerte wurde bei zehn Tieren, die keiner Bestrahlung ausgesetzt waren, in den Organen Leber, Milz, Herz und Serum die LDH- und die HBDH-Aktivität bestimmt. Bei den Tieren, die bestrahlt worden waren, wurden in zweitägigen Abständen, vom zweiten bis zum zehnten Tag post radiationem, die Tiere in Äthernarkose mittels Herzpunktion entblutet, die genannten Organe sofort entnommen und gewogen. Von jedem Organ wurde zur Herstellung des Stammhomogenates ein Teilstück im Gewicht von durchschnittlich 220 mg abgewogen und mit 1 ml eisgekühlter NaCl-Lösung in ein Homogenisierungsglas gegeben. Im Potter-Elvehjem-Homogenisator wurde bei 3000 UpM etwa zwei Minuten lang unter Eiskühlung homogenisiert und mit physiologischer

(1) Atomic Energy of Canada Ltd.

NaCl-Lösung 1 : 40 verdünnt. Das Homogenat wurde anschließend zehn Minuten lang bei 5000 UpM zentrifugiert und der Überstand vom Bodensatz getrennt. Dieses zellfreie Stammhomogenat wurde bis zur Aufarbeitung am gleichen Tage im Eisschrank aufbewahrt.

Das Blut wurde ebenfalls sofort nach der Entnahme zehn Minuten lang bei 5000 UpM zentrifugiert; das Serum wurde abgeschüttet und im Eisschrank aufbewahrt.

Die Bestimmungen der LDH und der HBDH wurden nach der Methode von ROSALKI und WILKINSON durchgeführt.

Bei diesem optischen Test ist die Extinktionsänderung des Coenzyms DPNH Meßgröße für die Reaktionsgeschwindigkeit und damit direkt für die Enzymaktivität.

Folgende Reagenzien wurden dabei verwendet:

1. DPNH (= NADH) als Coenzym
2. α -Ketobuttersäure-Lösung (1,0209 g α -Ketobuttersäure in 100 ml Phosphatpuffer, pH 7,4 gelöst)
3. Na-Pyruvat (0,242 g Na-Pyruvat in 100 ml Phosphatpuffer, pH 7,4 gelöst)
4. Pufferlösung (0,067 mol Phosphatpuffer, pH 7,4)

Da die Enzymkonzentration in den Organhomogenaten sehr hoch lag, wurden, um in einen optimalen Extinktionsbereich zu kommen, folgende Verdünnungen des Stammhomogenats angesetzt:

	<u>HBDH</u>		<u>LDH</u>
Herz :	1 : 50	Herz :	1 : 50
Leber:	1 : 20	Leber :	1 : 50
Milz :	1 : 20	Milz :	1 : 20

Das Serum wurde unverdünnt verwendet.

Zur Bestimmung der Enzymaktivitäten war folgender Arbeitsgang notwendig:

Für die HBDH-Bestimmung wurde 0,1 ml der jeweiligen Homogenatverdünnung in ein Reagenzglas pipettiert, dazu 0,1 ml DPNH, 2,7 ml Puffer und 0,1 ml α -Ketobuttersäure gegeben.

Für die LDH-Bestimmung wurde ebenfalls 0,1 ml der jeweiligen Homogenatverdünnung in ein Reagenzglas pipettiert, dazu 0,1 ml DPNH, 2,7 ml Puffer und 0,1 ml Na-Pyruvat gegeben.

Anschließend wurden von dem Reaktionsgemisch am Eppendorf-Stufenphotometer bei 366 m μ fünf Extinktionsmessungen im Abstand von je einer Minute vorgenommen. Um größere Meßgenauigkeit zu erreichen wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Als Dimension für die Enzymaktivität wurde die Internationale Einheit (I.E.) gewählt. Sie wird nach der "International Union of Biochemistry" definiert als die Enzymmenge, die bei 25° C in einer Minute 1 μ Mol Substrat/1000 ml umsetzt.

Zur Berechnung der Extinktionswerte in Internationale Einheiten diente folgende Formel:

$$E_{1 \text{ min.}}^{340} \times 10\,000 = \text{Internationale Einheit (I.E.)}$$

Wird, wie bei den vorliegenden Versuchen nicht bei 340 m μ sondern bei 366 m μ gemessen, so ist der Korrekturfaktor 1,89 zu verwenden:

$$E_{1 \text{ min.}}^{366} \times 10.000 \times 1,89 = \text{Internationale Einheit (I.E.)}$$

Die statistischen Berechnungen der Enzymwerte an den einzelnen Tagen nach Bestrahlung wurden nach dem F-Test von FISCHER und dem t-Test von STUDENT ausgeführt, wobei eine biologische Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % angenommen wurde.

E r g e b n i s s e

Die Tabellen 1-4 geben Aufschluß über die HBDH und LDH-Mittelwerte und die Ergebnisse der statistischen Berechnungen bei unbestrahlten und bestrahlten Tieren.

L a c t a t d e h y d r o g e n a s e

Beim Vergleich der LDH in den einzelnen Organen zeigten sich bei den unbestrahlten Tieren im Herzen die höchsten und in der Milz die geringsten Enzymwerte. Die Aktivität in der Leber lag mit 297 I.E./mg Feuchtgewicht gering unter der des Herzens mit 324 I.E./mg Feuchtgewicht, die der Milz betrug etwa 1/3 der LDH-Aktivität des Herzens.

Das Verhältnis der Aktivitäten betrug etwa:

Herz : Leber : Serum : Milz = 4 : 3 : 2 : 1

Nach Röntgenganzkörperbestrahlung war in der Leber am zweiten Tag ein signifikanter Anstieg und am vierten Tag eine signifikante Abnahme der LDH-Aktivität zu verzeichnen. Auch an den darauffolgenden Tagen lagen die Werte allgemein niedriger als bei den Kontrolltieren. Nach Kobaltganzkörperbestrahlung war am zweiten Tag ein geringerer Anstieg als nach Röntgenganzkörperbestrahlung zu beobachten; auch an den folgenden Tagen wurden, mit Ausnahme des achten Tages, wo eine signifikante Erhöhung auftrat, allgemein gegenüber den Ausgangswerten erniedrigte Enzymaktivitäten gefunden. (Abb. 1)

In der Milz zeigt die LDH nach Ganzkörperbestrahlung eine lineare Abnahme der Enzymaktivitäten bis zum vierten Tag

mit durchweg signifikanten Aktivitätsverlusten gegenüber den unbestrahlten Kontrolltieren.

Das Enzymverhalten nach Kobaltganzkörperbestrahlung zeigt im Vergleich zur Röntgenganzkörperbestrahlung in diesem Organ ein nahezu paralleles Verhalten mit statistisch erniedrigten Enzymwerten an sämtlichen Tagen nach der Bestrahlung. (Abb. 2)

Im Gegensatz zu diesen beiden Organen zeigt das Herz allgemein erhöhte LDH-Aktivitäten nach Röntgen- und Kobaltbestrahlung, wobei die auffallendsten Veränderungen mit einem LDH-Anstieg auf 405 I.E./mg Feuchtgewicht gegenüber einem mittleren Normalwert von 324 I.E./mg Feuchtgewicht nach Röntgenbestrahlung und einem LDH-Anstieg auf 399 I.E./mg Feuchtgewicht gegenüber dem Ausgangswert von 324 I.E./mg Feuchtgewicht nach Kobaltbestrahlung am zweiten und sechsten Tage beobachtet wurden. Am achten und zehnten Tage lagen die LDH-Werte sowohl nach Röntgen- als auch nach Kobaltbestrahlung nur gering über der Norm. (Abb. 3)

Im Serum finden sich bei der LDH deutliche Erniedrigungen der Aktivitäten mit dem stärksten Abfall am zweiten Tag nach Röntgenbestrahlung auf 80 I.E./ml Serum und nach Kobaltbestrahlung auf 114 I.E. gegenüber dem Ausgangswert von 195 I.E./ml Serum. (Abb. 4)

α -Hydroxybutyratdehydrogenase

Analog den Verhältnissen bei der LDH wurde auch bei der HBDH bei den unbestrahlten Tieren die höchste Aktivität im Herzen und die geringste in der Milz gemessen, jedoch zeigte die HBDH bei sämtlichen untersuchten Organen und auch im Serum eine deutlich geringere Enzymkonzentration als die LDH.

Das Verhältnis der Enzymwerte in den einzelnen Organen war etwa folgendermaßen:

Herz : Serum : Leber : Milz = 7 : 3 : 2 : 1

In der Leber fällt nach Röntgenganzkörperbestrahlung die HBDH-Aktivität schon am zweiten Tag ab und bleibt auch über den beobachteten Zeitraum nach der Bestrahlung gegenüber den Kontrollwerten stets erniedrigt. Die HBDH-Aktivität nach Kobaltganzkörperbestrahlung zeigte hierzu ein fast paralleles Verhalten. Dabei waren kaum Schwankungen der Mittelwerte an den einzelnen Tagen post radiationem zu beobachten. (Abb. 1)

In der Milz war sowohl nach Kobalt- als auch nach Röntgenganzkörperbestrahlung ein linearer Abfall der Enzymwerte bis zum vierten Tag zu verzeichnen, auch an den folgenden Tagen waren bei geringen Schwankungen alle Stichproben-Mittelwerte der HBDH-Aktivitäten im Vergleich zu den unbestrahlten Kontrolltieren signifikant erniedrigt. (Abb. 2)

Im Herzen zeigte die HBDH an den einzelnen Tagen nach Röntgenbestrahlung einen geringen Enzymverlust, ohne daß diese Veränderungen statistisch zu sichern waren.

Die Mittelwerte der HBDH nach Kobaltganzkörperbestrahlung fielen ebenfalls gegenüber den Normwerten ab und lagen am zehnten Tag bei großer Streuung wieder in Höhe der Ausgangswerte. (Abb. 3)

Im Serum war die HBDH-Aktivität nach der Bestrahlung sowohl nach Kobalt- als auch nach Röntgenganzkörperbestrahlung, mit Ausnahme eines Anstiegs am zehnten Tag nach Röntgenbestrahlung, erniedrigt. Dabei fiel jedoch ein ausgesprochen unterschiedliches Verhalten und eine große Streuung der HBDH-Aktivität im Serum nach Kobalt- bzw. Röntgenbestrahlung auf. Die deutlichsten Änderungen wurden auch hier, wie bei der LDH, am zweiten und sechsten Tag post radiationem festgestellt. (Abb. 4)

Betrachtet man das Enzymverhalten der HBDH und der LDH im Serum nach Röntgen- bzw. nach Kobaltganzkörperbestrahlung, so zeigt sich bei einer allgemeinen Erniedrigung der Enzymwerte nach Bestrahlung eine weitgehende Parallelität der Enzyme nach Röntgenbestrahlung einerseits und nach Kobaltbestrahlung andererseits.

Tabelle 1

R Ö N T G E N L D H

		Leber	Milz	Herz	Serum
Normal-Tiere	n	10	10	10	10
	$\bar{x}$	297,68	99,29	324,19	195,95
	σ_x	76,14	10,34	69,36	32,96
2 Tage n.Best.	n	7	7	7	5
	$\bar{y}$	379,52	81,14	405,29	80,20
	F	1,0139	1,5055	1,1702	8,6530
	t	2,1690	0,8696	2,2590	
	σ_y	76,67	8,43	75,03	11,22
4 Tage n.Best.	n	7	7	6	5
	$\bar{y}$	240,31	68,58	277,79	173,13
	F	1,3090	1,7635	1,0639	1,2486
	t	2,3599	4,985	1,3208	1,3543
	σ_y	87,12	13,71	67,25	29,50
6 Tage n.Best.	n	6	7	6	4
	$\bar{y}$	299,00	72,77	403,44	133,64
	F	1,6980	1,6998	12,398	2,5919
	t	0,0389	5,932	0,2274	4,2595
	σ_y	58,43	7,94	19,70	20,46
8 Tage n.Best.	n	5	5	6	6
	$\bar{y}$	255,85	66,48	332,10	154,48
	F	2,4354	3,6263	1,1014	3,1338
	t	1,2850	--	--	1,5950
	σ_y	48,83	19,67	66,09	58,35
10 Tage n.Best.	n	6	6	6	6
	$\bar{y}$	332,90	77,06	336,94	135,44
	F	4,5633	3,4755	8,2036	1,9730
	t	--	--	--	2,8026
	σ_y	35,64	5,57	24,23	46,30

$F_{\text{tab.}} = 3,33 \text{ (n = 5)}$

$t_{\text{tab.}} = 2,0150 \text{ (n = 5)}$

$F_{\text{tab.}} = 3,07 \text{ (n = 8)}$

$t_{\text{tab.}} = 1,8595 \text{ (n = 8)}$

Tabelle 2

K O B A L T LDH

		Leber	Milz	Herz	Serum
Normal-Tiere	n	10	10	10	10
	$\bar{x}$	297,68	99,29	324,19	195,95
	σ_x	76,14	10,34	69,36	32,96
2 Tage n.Best.	n	6	6	6	4
	$\bar{y}$	341,15	82,01	380,14	114,84
	F	1,9050	1,9340	1,3815	1,7476
	t	0,9445	<u>2,5752</u>	1,4036	<u>3,3558</u>
	σ_y	96,10	14,35	81,53	43,57
4 Tage n.Best.	n	6	7	6	6
	$\bar{y}$	270,56	65,72	268,31	124,11
	F	1,2912	1,2342	2,5230	1,0965
	t	0,7442	<u>6,1259</u>	<u>1,9766</u>	<u>4,3407</u>
	σ_y	67,01	11,49	43,67	31,48
6 Tage n.Best.	n	5	6	5	6
	$\bar{y}$	252,57	73,72	399,10	180,43
	F	5,1166	1,3101	4,6255	2,7637
	t	--	<u>5,2290</u>	--	0,6288
	σ_y	67,32	9,05	32,25	54,801
8 Tage n.Best.	n	6	7	7	5
	$\bar{y}$	398,94	78,56	356,13	164,17
	F	2,4163	3,1266	1,1004	1,7740
	t	<u>2,1757</u>	<u>2,6992</u>	0,9066	<u>2,0866</u>
	σ_y	97,56	18,27	72,77	24,73
10 Tage n.Best.	n	5	5	5	5
	$\bar{y}$	321,01	84,29	371,04	131,39
	F	1,1142	2,3354	1,2214	6,4982
	t	0,5748	1,9206	1,1488	--
	σ_y	72,83	15,77	76,66	83,37

$$F_{\text{tab.}} = 3,33 \quad (n = 5)$$

$$t_{\text{tab.}} = 2,0150 \quad (n = 5)$$

$$F_{\text{tab.}} = 3,07 \quad (n = 8)$$

$$t_{\text{tab.}} = 1,8595 \quad (n = 8)$$

Tabelle 3

R Ö N T G E N HBDH

		Leber	Milz	Herz	Serum
Normal-Tiere	n	9	10	10	10
	$\bar{x}$	107,11	42,80	294,21	118,77
	σ_x	26,21	5,00	58,97	42,62
2 Tage n.Best.	n	7	7	7	5
	$\bar{y}$	78,78	30,30	285,76	61,12
	F	1,1658	8,6947	3,3666	1,0507
	t	2,267	--	--	2,423
	σ_y	24,29	1,69	32,14	43,69
4 Tage n.Best.	n	7	7	6	6
	$\bar{y}$	79,65	28,87	240,19	97,73
	F	1,1452	2,7812	1,2029	1,9452
	t	2,997	4,195	1,8750	1,1459
	σ_y	28,04	8,31	53,76	30,55
6 Tage n.Best.	n	6	7	7	5
	$\bar{y}$	70,44	26,00	239,89	66,42
	F	3,5376	2,0911	1,7014	2,3941
	t	--	8,40	1,5703	2,8637
	σ_y	13,93	3,46	76,92	27,55
8 Tage n.Best.	n	5	6	6	5
	$\bar{y}$	73,42	25,19	237,46	79,63
	F	84,237	4,0958	2,5745	6,3355
	t	--	--	2,3705	--
	σ_y	9,03	2,46	36,75	16,94
10 Tage n.Best.	n	6	6	5	5
	$\bar{y}$	97,43	32,01	261,25	152,02
	F	6,5117	1,6891	4,7298	1,2637
	t	--	4,816	--	1,3111
	σ_y	10,27	3,88	27,11	47,91

$$F_{\text{tab.}} = 3,33 \quad (n = 5)$$

$$t_{\text{tab.}} = 2,0150 \quad (n = 5)$$

$$F_{\text{tab.}} = 3,07 \quad (n = 8)$$

$$t_{\text{tab.}} = 1,8595 \quad (n = 8)$$

Tabelle 4

K O B A L T HBDH

		Leber	Milz	Herz	Serum
Normal-Tiere	n	9	10	10	10
	$\bar{x}$	107,11	42,80	294,21	118,77
	σ_x	26,21	5,00	58,97	42,62
2 Tage n.Best.	n	6	6	5	5
	$\bar{y}$	100,26	30,70	281,49	80,88
	F	1,5784	1,0148	1,5958	2,5798
	t	0,5610	<u>4,7633</u>	0,4535	<u>2,1044</u>
	σ_y	20,86	4,90	46,69	26,53
4 Tage n.Best.	n	7	7	6	6
	$\bar{y}$	70,73	23,41	221,40	55,59
	F	1,9867	4,2071	2,7641	5,0520
	t	<u>3,2424</u>	--	<u>3,0825</u>	--
	σ_y	18,60	2,43	35,46	18,96
6 Tage n.Best.	n	5	6	5	5
	$\bar{y}$	73,19	26,42	281,10	103,82
	F	6,5483	1,0326	2,9576	3,6750
	t	--	<u>6,2758</u>	0,5419	--
	σ_y	10,25	5,09	34,29	22,12
8 Tage n.Best.	n	6	7	7	5
	$\bar{y}$	103,03	28,20	252,71	120,79
	F	5,4399	1,3961	1,1842	1,3971
	t	--	<u>5,3284</u>	1,4954	0,0768
	σ_y	11,22	5,92	54,19	50,37
10 Tage n.Best.	n	5	5	5	5
	$\bar{y}$	104,27	33,70	305,40	94,66
	F	3,2597	1,0089	1,2179	1,1179
	t	0,2603	<u>3,3211</u>	0,3686	0,9926
	σ_y	14,53	5,00	23,96	45,06

$$F_{\text{tab.}} = 3,33 \quad (n = 5)$$

$$t_{\text{tab.}} = 2,0150 \quad (n = 5)$$

$$F_{\text{tab.}} = 3,07 \quad (n = 8)$$

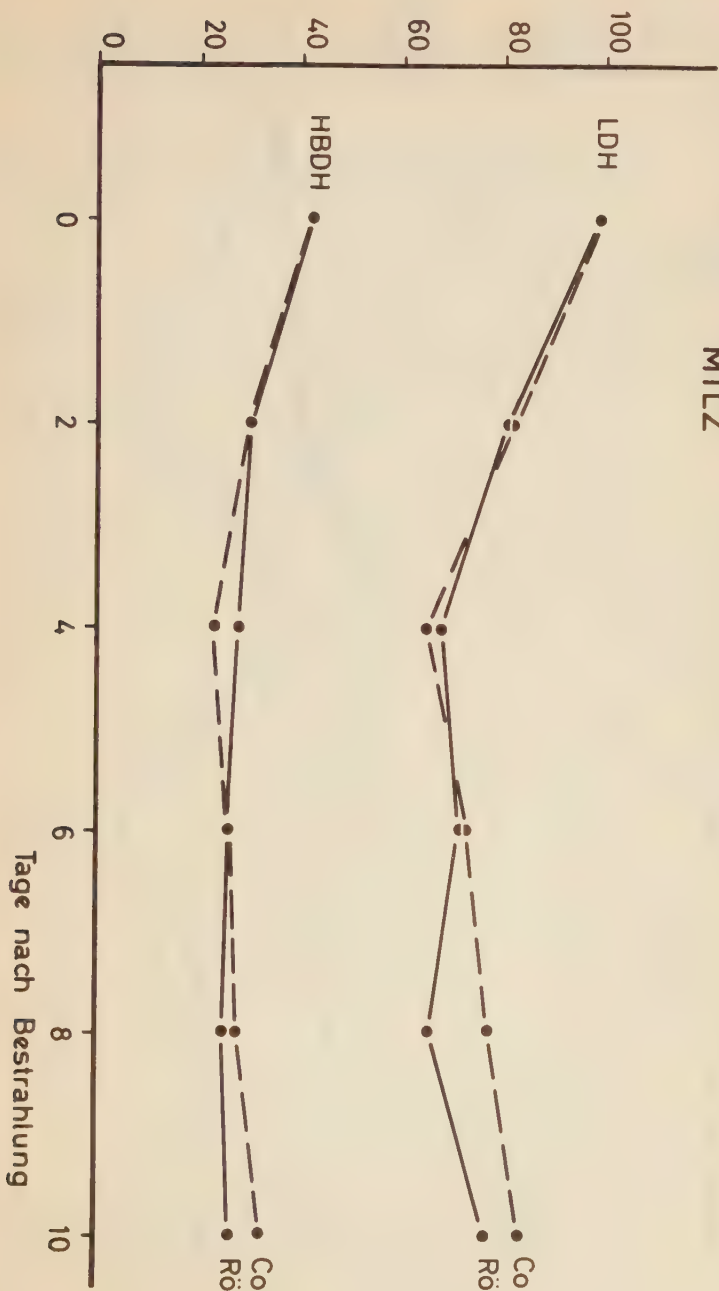
$$t_{\text{tab.}} = 1,8595 \quad (n = 8)$$

LEBER

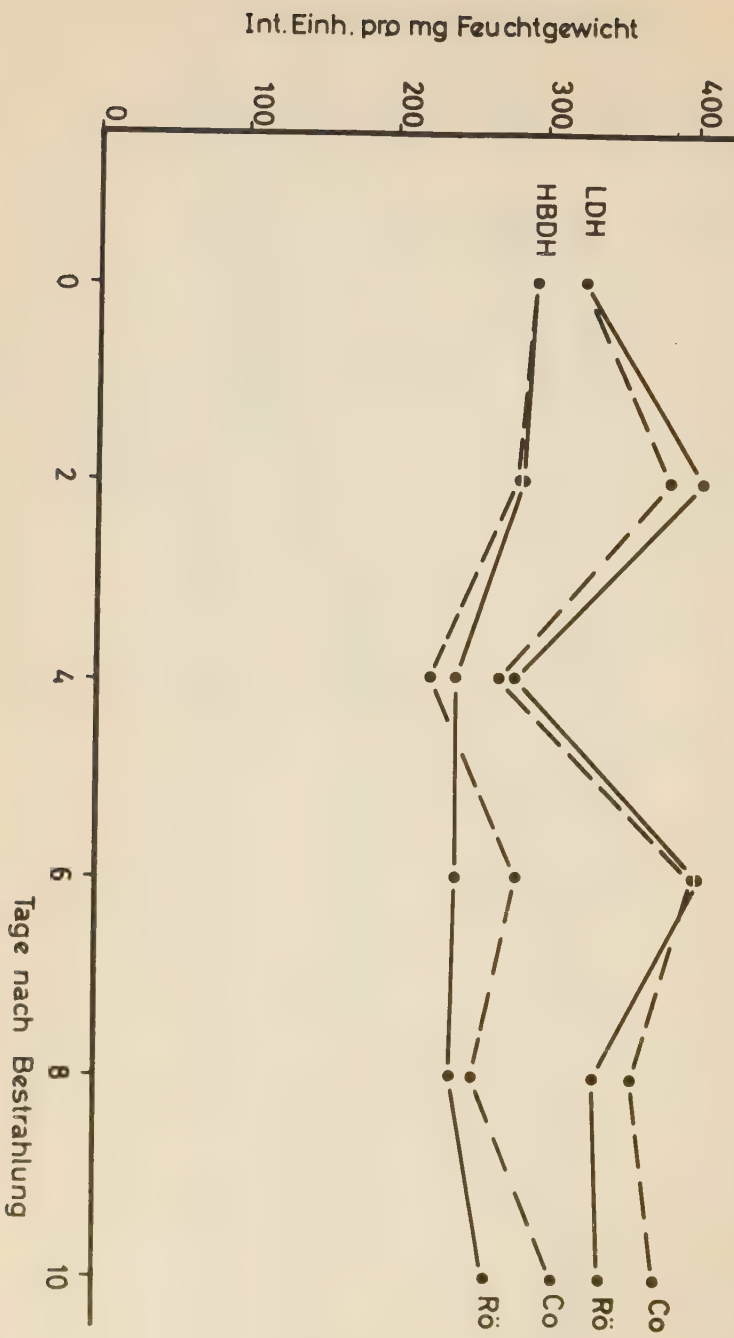


Int.Einh.pro mg Feuchtgewicht

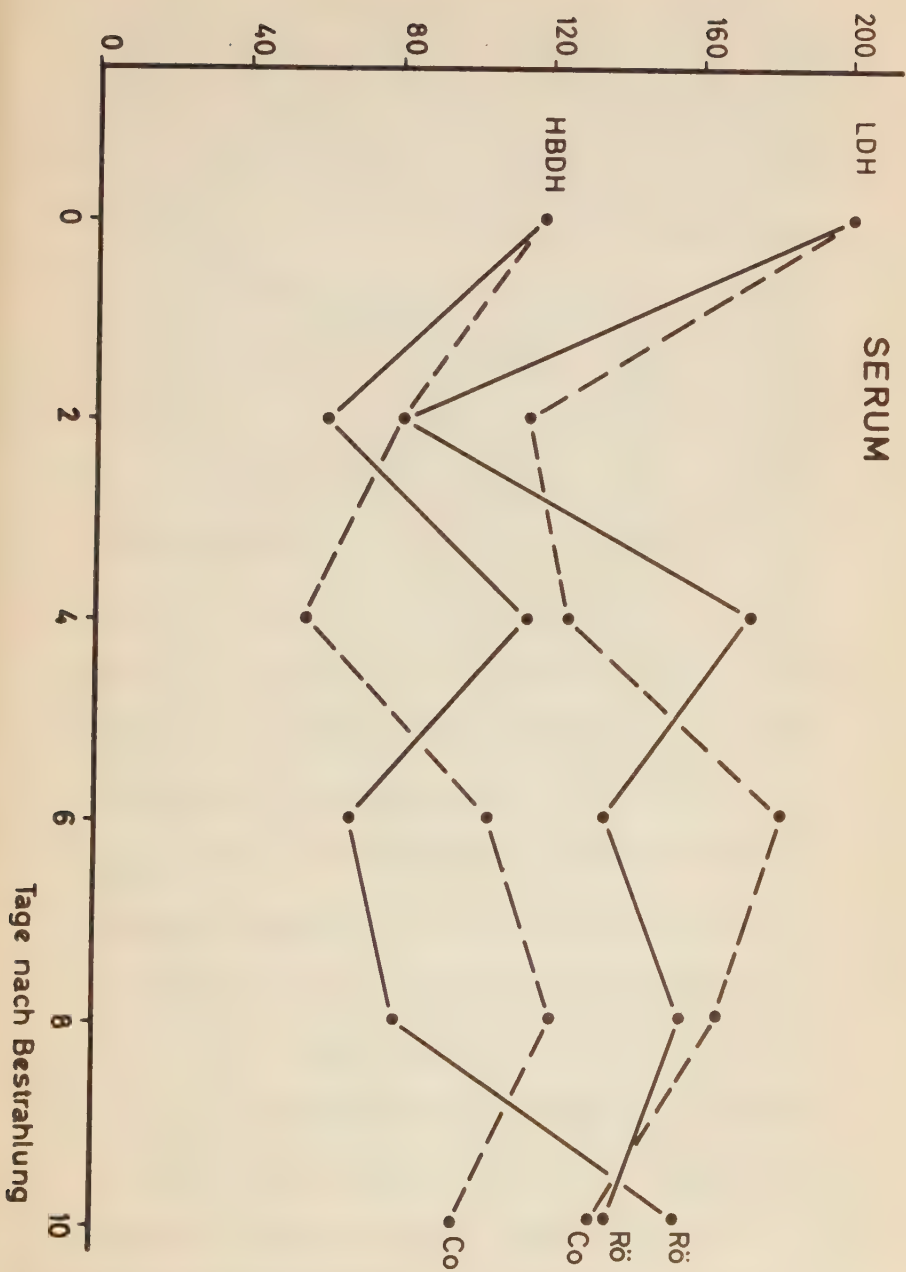
MILZ



HERZ



Int. Einh.



Diskussion

ELLIOT, ROSALKI und WILKINSON fanden bei ihren Untersuchungen von Herzinfarkten deutliche Erhöhungen der LDH- und HBDH-Aktivitäten im Serum. Von SCHNEIDER, HEISE und LEHMANN wurden diese LDH- und HBDH-Steigerungen bei Lebererkrankungen und Herzinfarkten gefunden und bestätigt. BÄR und SCHMIDT, die Patienten mit malignen Tumoren untersuchten, stellten ebenfalls Enzymerhöhungen der LDH im Serum fest. Diese Aktivitätserhöhungen wurden von den genannten Autoren auf einen plötzlichen Zellzerfall, wie er für diese Krankheiten charakteristisch ist, zurückgeführt. Da bei einem schweren Strahleninsult ebenfalls ein akuter Zellzerfall auftritt (BACQ und ALEXANDER), waren nach einer letalen Ganzkörperbestrahlung Enzymerhöhungen im Serum zu erwarten. Diese Aktivitätssteigerung konnte bei den vorliegenden Untersuchungen im Serum jedoch nicht gefunden werden, vielmehr zeigte sich sowohl bei Röntgen- als auch bei Kobaltbestrahlung ein allgemeiner Enzymabfall, der initial am zweiten Tag nach der Bestrahlung am deutlichsten ausgeprägt war. Diese Befunde sind zunächst aus einer morphologischen Zellschädigung nicht erklärbar. Sie bestätigen jedoch die Untersuchungen von OSWALD, GÜNTHER und LORENZ, die ebenfalls bei röntgenganzkörperbestrahlten Ratten eine Erniedrigung der LDH-Aktivität im Serum fanden. AMOROSO und Mitarbeiter sowie PECILE und TESSARI berichten dagegen über einen LDH-Anstieg.

Die HBDH zeigt im Serum sowohl nach Röntgen- als auch nach Kobaltganzkörperbestrahlung ein ähnliches Enzymverhalten wie die LDH.

Da mit Serumuntersuchungen jeweils nur die gesamte Reaktion einer schweren Strahlennoxe mit auftretendem Zellzerfall

erfaßt werden kann, wurde mit den Enzymuntersuchungen in Organhomogenaten versucht, Frühreaktionen in den einzelnen Geweben zu erfassen, da als erste Antwort auf eine Zellnekrose, wie er bei Herzinfarkten, Leberzellschädigungen und Strahlennoxen auftritt, ein Austritt der Enzyme aus den Mitochondrien in das umgebende Zytoplasma erfolgen soll (THAUER).

Da im Serum am zweiten Tag nach der Bestrahlung ein signifikanter Enzymverlust beobachtet wurde, müßte zum gleichen Zeitpunkt in den zellfreien Organhomogenaten ein Enzymanstieg zu finden sein. Die in den untersuchten Organen Herz und Leber am zweiten Tag post radiationem signifikant erhöhten und zum gleichen Zeitpunkt im Serum signifikant erniedrigten Enzymwerte der LDH bestätigen diese Auffassung.

Die HBDH zeigt wegen ihrer wesentlich geringeren Enzymkonzentration nur unwesentliche Aktivitätsänderungen und kann daher zur weiteren Ergänzung dieser Ansicht nicht herangezogen werden. Beim Vergleich der beiden Bestrahlungsarten zwischen Röntgen und Kobalt fällt sowohl bei der LDH als auch bei der HBDH ein ausgesprochen ähnlicher Kurvenverlauf auf.

Die Milz unterscheidet sich im Enzymverhalten der LDH und der HBDH von den beiden vorgenannten Organen insofern, als nach Röntgen- und Kobaltbestrahlung stets eine signifikante Enzymerniedrigung zu finden war. Auffallend war hier jedoch die außerordentlich geringe Enzymkonzentration in diesem Organ, die nur etwa ein viertel der Leber oder des Herzens betrug. Durch die insgesamt sehr geringe En-

zymkonzentration in der Milz dürften die Serumenzyme nicht wesentlich beeinflusst werden.

Möglicherweise werden durch die Bestrahlung Hemmstoffe der Enzyme geschädigt und dadurch die Enzyme in der Zelle aus einer inaktiven in eine aktive Form übergeführt. Von BACQ und ALEXANDER, SCHINZ, LANGENDORFF u.a. wird angenommen, daß nach Ganzkörperbestrahlung die Permeabilität der Orgazellen nicht erhöht wird und das Enzym nicht wie bei Herzinfarkten und Lebererkrankungen in das Blut ausgeschwemmt wird, sondern eine Verhinderung der Permeabilität der Zellmembran, eventuell durch eine Fibrosierung, anzunehmen ist. Die Erhöhung der Enzymaktivitäten in den Organhomogenaten und die mit ihr nicht gleichlaufende Erhöhung im Serum wären in diesem Sinne zu interpretieren.

Insgesamt fällt bei Betrachtung der Kurven auf, daß die signifikanten Veränderungen sowohl beim Enzymanstieg in Herz und Leber als auch beim Enzymabfall im Serum jeweils am zweiten Tag nach Röntgenbestrahlung zu beobachten sind, während die kobaltbestrahlten Tiere geringere Enzymveränderungen gegenüber den Normwerten aufwiesen. Trotz ähnlichem Kurvenverlauf treten die stärksten Enzymveränderungen in den Organen, die einen Rückschluß auf eine Organschädigung zulassen sollen, nach Röntgenganzkörperbestrahlung auf. Aus diesem Enzymverhalten ist zu vermuten, daß die Röntgenbestrahlung bei gleicher Strahlendosis wie die Kobaltbestrahlung eine stärkere Organschädigung verursacht.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Bei 100 weißen Wistar-Ratten wurden zur LDH- und HBDH-Enzymbestimmung nach Röntgen- und Kobaltganzkörperbestrahlung die Organe Leber, Herz, Milz und das Serum untersucht. Dabei fanden sich deutliche Aktivitätsänderungen nach Ganzkörperbestrahlung.

Nach Röntgenganzkörperbestrahlung wurde ein Aktivitätsabfall der LDH in Serum und Milz und ein Anstieg in der Leber und im Herzen beobachtet. Die HBDH zeigte hierbei in Serum und Milz ebenfalls einen Aktivitätsabfall. In Herz und Leber war im Gegensatz zur LDH auch bei der HBDH ein Aktivitätsverlust zu verzeichnen.

Nach Kobaltganzkörperbestrahlung war bei der LDH in sämtlichen Organen und im Serum gleiches Enzymverhalten nur in geringerer Ausprägung wie nach Röntgenbestrahlung zu beobachten. Auch die HBDH zeigte nach Kobaltganzkörperbestrahlung einen fast gleichen Verlauf wie nach Röntgenbestrahlung mit allgemeiner Enzymerniedrigung an den einzelnen Tagen nach der Bestrahlung.

Bei der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse fällt auf, daß die signifikanten Veränderungen sowohl beim Enzymanstieg in Herz und Leber als auch beim Enzymabfall im Serum jeweils nach der Röntgenbestrahlung zu beobachten sind, während die kobaltbestrahlten Tiere geringere Enzymveränderungen gegenüber den Normwerten aufweisen. Nach diesem Enzymverhalten ist zu vermuten, daß die Röntgenbestrahlung bei gleicher Strahlendosis wie die Kobaltbestrahlung eine stärkere Organschädigung verursacht.

Herrn Professor Dr. med. H. B r a u n
danke ich für die Überlassung des Themas,
Herrn Dr. med. G. H o r n u n g für seine
freundlichen und wertvollen Ratschläge.

Herrn Professor Dr. med. E. W o l l h e i m
möchte ich für die Übernahme des Korreferates
sowie für die Überlassung eines Arbeitsplatzes
in seiner Klinik meinen ergebensten Dank
aussprechen.

L I T E R A T U R

1. AMELUNG, D. und H. D. HORN Fermentaktivitäts-Bestimmungen im Serum bei Herzinfarkt.
Dtsch.Med.Wschr. 81 (1956) 1701
2. AMOROSO, C. W. LORENZ H. LOSSEN und H. OSWALD Über den Einfluß von Röntgenganzkörperbestrahlungen auf die Aktivität der Milchsäuredehydrogenase im Blutserum und in Organextrakten bei Ratten.
Strahlentherapie 121, (1963) 269
3. ANSARI, P. M., H. EDER und W. NÄGELE Histochemische Untersuchungen über den Einfluß von ⁶⁰Co-Gammastrahlen auf einige Fermente der Darmwand bei Ratten und Meerschweinchen.
Strahlentherapie 120 (1963) 275
4. BACQ, Z. M. und P. ALEXANDER Grundlagen der Strahlenbiologie
Stuttgart 1958
5. BÄR, U. E. SCHMIDT und F. W. SCHMIDT Enzym-Muster und Isoenzyme menschlicher Tumoren.
Klin. Wschr. 41 (1963) 977
6. BRAUN, H. G. HORNUNG und E. R. HEISE Die Wirkung der Röntgenganzkörperbestrahlung auf die Fermentaktivität der Leucinamino-Peptidase, der Glutamat-Oxalat- und Glutamat-Pyruvat-Transaminase in verschiedenen Organen bei Mäusen.
Strahlentherapie 122, (1963) 211

7. BRENT, R. L. The Effect of Irradiation on the
Mc LAUGHLIN, M.M. und Serum Glutamatic-Oxalacetic
J. N. STABILE Transaminase Level.
Radiation Res. 9 (1958) 24
8. DIXON, M. Nomenclature of the Nicotinamide
Nucleotide Coencymes.
Science 132 (1960) 1548
9. LA DUE, J. S. A serum glutamic oxalacetic trans-
F. WROBLEWSKI and aminase activity in human acute
A. KARMEN transmural myocardial infarction.
Science 120 (1954) 497
10. ELLIOT, B. A. and Serum " α -hydroxybutyric dehydro-
J. H. WILKINSON genase" in myocardial infarction
and in liver disease.
Lancet 1 (1961) 698
11. HESS, B. und Absorptions-Methode zur Differen-
S. J. WALTER zierung der Lactatdehydrogenase
sowie anderer löslicher Fermente
und Proteine in Serum und Geweben.
Klin. Wschr. 39 (1961) 213
12. HORN, H. D. und Die Bedeutung von Transaminase-
D. AMELUNG und Milchsäure-Dehydrogenase-Be-
stimmungen im Serum bei Leberer-
krankungen.
Dtsch.Med.Wschr. 82 (1957) 619
13. HUG, O. aus: Strahlenbiologie, Strahlen-
therapie, Nuklearmedizin und
Krebsforschung.
Thieme-Verlag, Stuttgart (1959) 581

14. KONTTINEN, A. Serum α -Hydroxybutyric DH in myocardial infarction. Comparison with GOT and LDH.
Amer. J. Cardiol. 10 (1962) 425
15. LANGENDORFF, H. Über strahlenbedingte Störungen im Zellstoffwechsel.
Hippokrates 34 (1963) 9
16. MAURER, H. J. Experimentelle Untersuchungen zur Biochemie der Strahlenwirkung unter besonderer Berücksichtigung der ATP.
Radiol. Clin. Basel 23 (1954) 240
17. MILCH, L. J. und Serum Transaminase Activity in
H. G. ALBAUM X-Irradiated Rabbits.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 93
(1956) 595
18. OSWALD, H. Über den Einfluß der Röntgenganzkörperbestrahlung auf die Aktivität der Milchsäuredehydrogenase sowie GOT und GPT im Blutserum bei Ratten.
P.G. GÜNTHER und Strahlentherapie 109 (1959) 331
W. LORENZ
19. PAGLIARO, L. and Hydroxybutyric-DH in the Diagnosis of Myocardial Infarction.
A. NOTARBARTOLO Lancet 1 (1962) 1043
20. PECILE, A. und Ganzkörperbestrahlung und Aktivität der LDH im Muskel und im Serum.
L. TESSARI Boll. Soc. ital. Biol. Sperimo
36 (1960) 794

21. PIETSCHMANN, H. Vergleichen der Aktivitätsbestimmungen von Serumfermenten bei Lebererkrankungen.
Wien, Z. inn.Med. 41 (1960) 166
22. ROSALKI, S. B. " α -hydroxybutyrate dehydrogenase" activity of human tissue homogenates.
Clinica Chemica Acta 8 (1963) 415
23. ROSALKI, S. B. and J. H. WILKINSON Reduction of α -ketobutyrate by human serum.
Nature 188 (1960) 1110
24. SCHINZ, H. R. Strahlenbiologie, Strahlentherapie
H. HOLTHUSEN Nuklearmedizin und Krebsforschung.
H. LANGENDORFF Thieme-Verlag, Stuttgart 1959
B. RAJEWSKI und
G. SCHUBERT
25. SCHMIDT, E. Die Bedeutung der Messung von Enzymaktivitäten in der Medizin.
F. W. SCHMIDT "Methoden der Enzymatischen Analyse".
H. D. HORN und Verlag Chemie GmbH, Weinheim,
U. GERLACH 1962 S. 651
26. SCHNEIDER, K. W. α -Hydroxybutyrat- und Lactat-Dehydrogenase bei Lebererkrankungen.
F.-G. LEHMANN und Med. Klinik 60 (1965) 6
G. HORNUNG

27. SCHNEIDER, K. W. Die diagnostische Bedeutung ver-
E. R. HEISE und schiedener Enzymreaktionen für die
F.-G. LEHMANN Diagnose des Herzinfarktes.
Med. Klin. 58 (1963) 2075
28. SCHNEIDER, K. W. Klinische Untersuchungen über die
E. R. HEISE und α -Hydroxybutyratdehydrogenase und
F.-G. LEHMANN deren Bedeutung für die Differential-
diagnostik.
Encymol. biol. clin. 3 (1963) 57
29. THAUER, R. Stoffwechsel des Herzmuskels.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forschung
Nauheim 27 (1961) 3
30. WEBER, E. Grundriß der biolog. Statistik.
Jena 1956
31. WILKINSON, J. H. and α -Hydroxybutyrate-Dehydrogenase
S. ROSALKI Lancet II (1962) 939
32. WROBLEWSKI, F. Clinical significance of serum
enzyme alterations associated with
myocardial infarction.
Amer. Heart J. 54 (1957) 219

L e b e n s l a u f

Am 5. Juni 1933 wurde ich als zweites Kind des praktischen Arztes Dr. Eduard Nahm und seiner Ehefrau Mathilde, geborene Hausmann, in Darmstadt/ Hessen geboren.

Nach 4-jährigem Besuch der Bessunger Knabenschule in Darmstadt legte ich 1957 an dem Weidig-Realgymnasium in Butzbech die Reifeprüfung ab.

Im Winterhalbjahr 1960/61 begann ich an der Universität in Mainz mein Medizinstudium. Dort legte ich im Oktober 1961 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. Im August 1963 legte ich die Ärztliche Vorprüfung an der Universität in Erlangen ab. Die klinischen Semester studierte ich an der Universität in Würzburg, wo ich im März 1967 das medizinische Staatsexamen bestand.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Hijo Nahm.

BÖHLER-DRUCK

87 WÜRZBURG, Wirsbergstr. 10

Tel. 54143

BÖHLER-DRUCK

87 WÜRZBURG, Wirsbergstr. 10

Tel. 54143